MONOGRAPHIE

[Pr]LIPIDIL MICRO®

fénofibrate, formule micronisée
Capsules (200 mg)

Régulateur du métabolisme des lipides

Abbott Products SAS
42, rue Rouget de Lisle
92150 Suresnes
France

Distribué par : BGP Pharma ULC
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date de préparation :
le 7 janvier 2015

Date de la dernière révision :
le 7 janvier 2015

Date de révision :
le 10 avril 2015

Numéro de contrôle : 180898

® Lipidil Micro : Marque déposée de Fournier Industrie et Santé, Suresnes, France, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1.

MONOGRAPHIE

[Pr]LIPIDIL MICRO®
fénofibrate, formule micronisée

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Régulateur du métabolisme des lipides

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LIPIDIL MICRO® (formule micronisée de fénofibrate) abaisse le taux des lipides sériques en diminuant la concentration des lipoprotéines de faible densité (LDL) riches en cholestérol et celle des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riches en triglycérides. De plus, le fénofibrate augmente la concentration des lipoprotéines de haute densité (HDL).

L'effet du fénofibrate semble plus marqué sur les VLDL que sur les LDL. Les doses thérapeutiques de fénofibrate produisent des élévations variables du cholestérol des HDL, une réduction de la teneur en cholestérol total des LDL et une réduction substantielle des triglycérides des VLDL.

Le mode d'action du fénofibrate n'a pas été établi de façon définitive. À ce jour, les études semblent indiquer que le fénofibrate :

- stimule l'élimination hépatique du cholestérol sous forme de sels biliaires;
- inhibe la biosynthèse des triglycérides et stimule le catabolisme des VLDL en augmentant l'activité de la lipase lipoprotéique;
- inhibe la biosynthèse du cholestérol en modulant l'activité de l'HMG-CoA réductase.

Métabolisme et excrétion

À la suite de son administration orale avec de la nourriture, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique, son métabolisme actif. Chez l'humain, le fénofibrate est excrété principalement par le rein. Sa demi-vie est d'environ 20 heures. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on observe une prolongation prononcée de la demi-vie et une accumulation importante du médicament. Par conséquent, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de fénofibrate selon le taux de clairance de la créatinine.

Distribution

L'acide fénofibrique est fortement lié (> 99 %) à l'albumine plasmatique. Cette liaison n'est pas saturable.

Absorption

L'absorption du fénofibrate est faible et variable lorsque le produit est administré à jeun. Elle est plus élevée lorsque le composé est administré avec de la nourriture.
La longue demi-vie du fénofibrate a amené les Laboratoires Fournier à mettre au point une formulation ne requérant qu'une seule prise par jour. La biodisponibilité de cette nouvelle formulation du fénofibrate, dite micronisée, (LIPIDIL MICRO) est d'environ 33 % plus élevée que celle de la formule non micronisée de fénofibrate. Cela signifie qu'une capsule de 200 mg de LIPIDIL MICRO donne lieu à un taux plasmatique équivalant à celui que procure une dose unique de trois capsules de 100 mg de fénofibrate standard (LIPIDIL). En comparaison avec la formulation non micronisée de fénofibrate, les graisses alimentaires ont moins d'influence sur l'absorption digestive du fénofibrate micronisé.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire ou à d'autres mesures thérapeutiques pour le traitement :

1. des patients présentant une hypercholestérolémie, de type IIa ou une hyperlipidémie mixte de type IIb, selon la classification de Frederickson, pour réguler les taux de lipides (réduire les taux de triglycérides sériques et des LDL, et augmenter les taux de HDL);

2. des adultes atteints d'une hypertriglycéridémie très élevée, une hyperlipidémie de type IV et V selon la classification de Fredrickson, qui présentent un risque important de séquelles et de complications (p. ex., une pancréatite) en raison de cette hyperlipidémie.

Il est possible que LIPIDIL MICRO administré seul ne soit pas un traitement adéquat chez certains patients présentant une hyperlipidémie familiale mixte de type IIb et une hyperlipoprotéinémie de type IV.

Le traitement initial d'une hyperlipidémie devrait comporter une diète spécifique (au moins l'équivalent de la diète Étape 1 de l'*American Heart Association* [AHA]), une réduction du poids et des exercices physiques. Pour les patients diabétiques, un contrôle glycémique satisfaisant devrait être obtenu.

CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique (notamment cirrhose biliaire primitive et anomalie persistante et inexpliquée de la fonction hépatique).
- Maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir **MISES EN GARDE**).
- Insuffisance rénale grave.
- Pancréatite chronique ou aiguë.
- Hypersensibilité au fénofibrate, à tout ingrédient du médicament ou à d'autres médicaments appartenant à la classe des fibrates.
- Le médicament ne doit pas être administré durant la grossesse et la période d'allaitement.
- Réaction photoallergique ou phototoxique connue durant un traitement par des fibrates ou par le kétoprofène.
- LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate) n'est pas indiqué pour le traitement de l'hyperlipoprotéinémie de type I.
- LIPIDIL MICRO ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) chez des patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie.
- Âge inférieur à 18 ans.

MISES EN GARDE

<u>Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)</u>

L'administration concomitante de LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate) et d'une statine doit être évitée à moins que les avantages obtenus sur les taux de lipides l'emportent sur le risque accru lié à cette association.

Chez des adultes en bonne santé, l'administration concomitante de LIPIDIL MICRO et de pravastatine (40 mg) à raison d'une fois par jour, pendant 10 jours a élevé la C_{max} moyenne et la SSC moyenne de la pravastatine de 36 % (écart : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (écart : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. La coadministration de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C_{max} moyenne et la SSC moyenne du principal métabolite, 3-alpha-hydroxy-isopravastatine, de 55 % (écart : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (écart : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.

L'utilisation concomitante de dérivés de l'acide fénofibrique et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée, en l'absence d'une action pharmacocinétique marquée, à une rhabdomyolyse, à une élévation importante des taux de créatinine kinase (CK) et à une myoglobinurie entraînant dans une proportion importante de cas une insuffisance rénale aiguë dans de nombreux rapports d'observation.

Cette association médicamenteuse ne doit pas être administrée à des patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie (myopathie préexistante, âge > 70 ans, atteinte rénale, atteinte hépatique, infection grave, chirurgie ou traumatisme, santé fragile, hypothyroïdie ou désordre électrolytique, antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires, antécédents de toxicité musculaire avec un autre médicament de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, utilisation concomitante d'un fibrate, de niacine ou d'ézétimibe, abus d'alcool, activité physique excessive, diabète avec stéatose hépatique qui risque d'entraîner des situations susceptibles de provoquer une augmentation du taux plasmatique d'un ingrédient actif).

Pour obtenir des renseignements sur un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase en particulier, consulter la monographie correspondante.

L'administration de fibrates utilisés seuls, y compris LIPIDIL MICRO, peut occasionnellement être associée à une myosite, à une myopathie ou à une rhabdomyolyse. Les patients traités par LIPIDIL MICRO qui présentent une sensibilité, une faiblesse ou des douleurs musculaires doivent consulter sans tarder un médecin afin qu'il détermine la présence d'une myopathie ainsi que le taux de créatine kinase sérique. Si une myopathie ou une myosite est soupçonnée ou diagnostiquée, le traitement par LIPIDIL MICRO doit être arrêté.

Fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique ont, à l'occasion, révélé des anomalies durant l'administration de fénofibrate, notamment une élévation des transaminases et une diminution ou, rarement, une augmentation de la phosphatase alcaline. Au cours de cinq études comparatives avec placebo, d'une durée de 2 à 6 mois, des augmentations allant jusqu'à > 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 2,9 % (14/477) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0,5 % (2/386) des patients ayant reçu le placebo. Dans l'étude DAIS, d'une durée de 3 ans, des augmentations allant jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 1,9 % (4/207) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo (0/211). Des tests de suivi, réalisés soit à la fin du traitement soit pendant la poursuite du traitement, ont montré que les valeurs des transaminases revenaient généralement à la normale. Par conséquent, des épreuves fonctionnelles hépatiques périodiques (AST, ALT et GGT), en plus des autres tests de référence, sont recommandées tous les 3 mois durant les 12 premiers mois et au moins une fois par an par la suite. Le traitement par LIPIDIL MICRO doit être interrompu si des anomalies persistent et (ou) les taux d'AST et d'ALT dépassent plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

Lithiase biliaire

Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol par la bile, ce qui peut favoriser la formation de calculs biliaires. Des examens de la vésicule biliaire sont recommandés si l'on soupçonne la présence de calculs. Le traitement par LIPIDIL MICRO doit être interrompu si ces soupçons sont fondés.

Changements hématologiques

De faibles diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de leucocytes ont été observées à l'occasion chez certains patients après l'instauration du traitement par le fénofibrate. Toutefois, ces valeurs se stabilisent lorsque l'administration est de longue durée. On recommande d'obtenir périodiquement une numération globulaire durant les 12 premiers mois de traitement par le fénofibrate.

PRÉCAUTIONS

Traitement initial

Avant d'instaurer un traitement par LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate), il faut réaliser des analyses de laboratoire pour s'assurer que les taux lipidiques sont constamment anormaux. On doit tenter d'abaisser les taux lipidiques sériques à l'aide d'un régime approprié, d'exercices physiques et d'une perte de poids chez les patients obèses. Les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que le diabète de type 2 non maîtrisé, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéinémie, une maladie du foie obstructive, le traitement pharmacologique et la consommation excessive d'alcool, doivent être adéquatement traitées avant qu'un traitement par le fénofibrate soit amorcé. Chez les patients exposés à un risque élevé, une attention particulière doit être accordée aux autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'emploi de préparations contenant des œstrogènes et l'hypertension mal maîtrisée.

Traitement de longue durée

Puisque l'administration de fénofibrate à long terme est recommandée, les risques et les avantages potentiels du traitement doivent être évalués avec soin. Avant d'entreprendre le traitement, il faut réaliser des analyses de laboratoire appropriées pour s'assurer que les patients ont un taux sérique élevé de cholestérol et (ou) de triglycérides ou un faible taux de cholestérol des HDL. La réponse au traitement doit être surveillée par une détermination des valeurs lipidiques sériques (p. ex., cholestérol total, C-LDL, triglycérides). Si une réponse lipidique sérique importante n'est pas obtenue en trois mois, le traitement par LIPIDIL MICRO doit être arrêté.

Muscle squelettique

Dans de rares cas, le traitement par des médicaments de la classe des fibrates a entraîné une myosite ou une rhabdomyolyse, généralement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et dans les cas d'hypoalbuminémie. Une myopathie doit être envisagée chez tout patient qui présente des myalgies diffuses, une myosite, des crampes musculaires, une sensibilité, une faiblesse et (ou) une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK).

On doit recommander aux patients de signaler rapidement toute douleur ou faiblesse musculaire, surtout si elle est accompagnée de malaise ou de fièvre. Le taux de CK doit être déterminé chez ces patients et le traitement par le fénofibrate doit être abandonné si le taux de CK est élevé (5 fois la limite supérieure à la normale) ou si une myopathie est diagnostiquée.

Les patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie peuvent être exposés à un risque accru de rhabdomyolyse (voir **MISES EN GARDE**). Pour ces patients, les risques et les avantages potentiels du traitement par le fénofibrate doivent être soigneusement évalués.

Le risque de toxicité musculaire peut être accru si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, surtout en cas de maladie musculaire préexistante (voir **MISES EN GARDE**). Par conséquent, l'administration du fénofibrate en concomitance avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate doit être réservée aux patients atteints de dyslipidémie mixte grave chez qui le risque de maladies cardiovasculaires est élevé, mais qui ne présentent aucun antécédent de maladie musculaire, ni aucun facteur prédisposant à la myopathie (voir **MISES EN GARDE**), et cet usage nécessite que l'on surveille étroitement tout signe de toxicité musculaire.

Études sur la reproduction

Les épreuves standard visant à déterminer les effets tératogènes, ceux sur la fertilité et les effets périnatals et postnatals chez les animaux ont montré une absence relative de risque. Toutefois, une toxicité embryonnaire est survenue chez les animaux dont les mères recevaient des doses toxiques.

Grossesse

L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Le fénofibrate a produit un effet embryocide chez les rates lorsqu'il a été administré à des doses de 7 à 10 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain, et chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses 9 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (exprimée en mg/m^2 de la surface). Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Allaitement

On ignore si le fénofibrate et (ou) ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut pas écarter un risque pour le nourrisson. Par conséquent, LIPIDIL MICRO ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Carcinogénicité

Au cours d'études de longue durée sur la toxicité et la carcinogénicité menées chez les animaux, le fénofibrate s'est révélé oncogène sur le foie de rats mâles ayant reçu des doses 12 fois plus élevées que celles recommandées chez l'humain. À ces doses, on a également noté une augmentation du nombre de tumeurs bénignes à cellules de Leydig chez les rats mâles. L'incidence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles augmente lorsque les doses administrées sont de 9 à 40 fois supérieures à celles administrées chez l'humain. Cependant, à des doses similaires, les souris et les rates ne sont pas affectées. Une prolifération hépatocellulaire de peroxysomes a été observée après l'administration de fénofibrate à des rats. De tels changements n'ont pas été observés dans le foie humain, même après 3,5 ans de traitement par le fénofibrate.

Maladie hépatobiliaire

L'utilisation de LIPIDIL MICRO n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du manque de données disponibles.

Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile et favoriser la formation de calculs biliaires.

Fonction rénale

LIPIDIL MICRO ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, dont les patients dialysés. Chez les patients atteints d'hypoalbuminémie (p. ex., en cas de syndrome néphrotique), et chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, la dose de fibrate doit être réduite et la fonction rénale doit être surveillée périodiquement (voir **PRÉCAUTIONS, Muscle squelettique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation du taux de créatinine > 50 % de la limite supérieure de la normale. Il est recommandé de mesurer le taux de créatinine durant les trois premiers mois suivant l'instauration du traitement.

Pancréatite

À l'instar des autres fibrates, on a signalé des cas de pancréatite chez les patients traités par le fénofibrate. Cette situation pourrait être le signe d'un manque d'efficacité du médicament chez les patients présentant une hypertriglycéridémie grave, d'un effet attribuable directement au médicament ou d'un phénomène secondaire causé par la formation de calculs ou d'agrégats dans les voies biliaires entraînant une obstruction du canal cholédoque. Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie grave.

Gériatrie

Le fénofibrate est excrété par les reins**.** Par conséquent, les personnes âgées présentant une atteinte de la fonction rénale peuvent être exposées à un risque plus élevé d'effets secondaires à LIPIDIL MICRO. Puisque les personnes âgées sont davantage susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, la posologie doit être déterminée avec prudence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible sur cette population. Par conséquent, l'utilisation de LIPIDIL MICRO n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

Interactions médicamenteuses

Généralités
Le fénofibrate est fortement lié aux protéines (> 99 %), principalement à l'albumine. On devrait envisager la possibilité d'interactions médicamenteuses résultant du déplacement d'autres médicaments fortement liés aux protéines.

Statines
Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse entre LIPIDIL MICRO et les statines n'a été menée auprès de patients.

Les études d'interactions pharmacocinétiques menées avec les médicaments auprès de sujets en bonne santé ne permettent pas de mettre en évidence une possible interaction médicamenteuse chez certains patients en raison des différences liées aux maladies sous-jacentes et à l'utilisation concomitante d'autres médicaments (voir **MISES EN GARDE**).

Pravastatine
L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine à raison de 40 mg une fois par jour, pendant 10 jours, chez 23 adultes en bonne santé, a élevé la C_{max} moyenne et la surface sous la courbe (SSC) moyenne de la pravastatine de 36 % (écart : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (écart : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C_{max} et la SSC moyenne du principal métabolite, soit 3-alpha-hydroxy-iso-pravastatine, de 55 % (écart : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (écart : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.

Atorvastatine
L'administration concomitante de fénofibrate et d'atorvastatine à raison de 20 mg une fois par jour, pendant 10 jours, a entraîné une diminution de 14 % de la SSC moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 44 %) chez 22 hommes en bonne santé. Aucun changement (0 %) n'a été observé dans la C_{max} moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 60 % à une augmentation de 136 %). Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée dans la SSC moyenne de l'acide fénofibrique (diminution de 2,3 %, écart : d'une diminution de 39 % à une augmentation de 40 %) ou dans la C_{max} moyenne (diminution de 3,8 %, écart : d'une diminution de 29 % à une augmentation de 42 %) lorsque le fénofibrate a été administré en concomitance avec des doses multiples d'atorvastatine.

Simvastatine
Au cours d'une étude d'une durée de 10 jours, une dose de fénofibrate était administrée une fois par jour. Le dixième jour, 40 mg de simvastatine étaient ajoutés au fénofibrate. La SSC moyenne de la simvastatine acide, le principal métabolite actif, a diminué de 42 % (écart : d'une diminution de 77 % à une augmentation de 50 %) en présence de fénofibrate. Le fénofibrate n'a eu aucun effet (0 %) sur la C_{max} moyenne de la simvastatine acide (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 92 %). La C_{min} sérique moyenne de l'acide fénofibrique a augmenté de 14 % (écart : d'une diminution de 7 % à une augmentation de 48 %) après la coadministration de simvastatine, ce qui montre que les concentrations d'acide fénofibrique ne sont pas significativement affectées par l'ajout d'une dose de 40 mg de simvastatine.

Rosuvastatine
La coadministration de fénofibrate (67 mg, trois fois par jour) et de rosuvastatine (10 mg, une fois par jour) pendant sept jours n'a pas entraîné de changement cliniquement important dans les concentrations plasmatiques des deux médicaments.

Ézétimibe
L'innocuité et l'efficacité de l'ézétimibe administré conjointement à un fibrate n'ont pas été établies, par conséquent, on ne recommande pas leur administration concomitante tant que des études cliniques n'auront pas été menées.

Anticoagulants oraux
Il faut user de prudence lorsque des anticoagulants oraux sont administrés en même temps que LIPIDIL MICRO. La posologie de l'anticoagulant administré par voie orale doit être réduite afin de maintenir le temps de prothrombine à la valeur souhaitée pour prévenir le risque de complications hémorragiques. Il est recommandé d'effectuer une détermination fréquente du temps de prothrombine jusqu'à ce que celui-ci se soit stabilisé de façon définitive.

Statines et cyclosporine

Des cas graves de myosite ou de rhabdomyolyse lors de l'administration concomitante de fibrates et de statines ou de fibrates et de cyclosporine ont été rapportés. Par conséquent, les risques et les avantages d'un traitement concomitant par LIPIDIL MICRO et ces médicaments doivent être évalués avec soin.

Des cas graves d'atteinte de la fonction rénale réversible ont été signalés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de cyclosporine. La fonction rénale de ces patients doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par LIPIDIL MICRO doit être arrêté en cas de modification importante des paramètres biologiques.

Résines fixatrices des acides biliaires

Lorsqu'un fibrate est utilisé conjointement à une cholestyramine ou à toute autre résine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre l'administration des deux médicaments puisque la cholestyramine diminue l'absorption des fibrates.

Œstrogènes

Les œstrogènes pouvant entraîner une élévation des taux lipidiques, la prescription de LIPIDIL MICRO chez des patientes qui prennent des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être évaluée avec soin pour chacune d'elles.

Rosiglitazone

Certains rapports de cas et études épidémiologiques laissent entendre qu'une diminution marquée du taux de C-HDL chez certains patients est attribuable à l'interaction entre le rosiglitazone et le fénofibrate ou le bézafibrate. Des résultats de laboratoire dans certains rapports de cas publiés montrent que, dans certains cas, c'est la combinaison du rosiglitazone et du fénofibrate qui entraîne une diminution du taux de C-HDL et non l'utilisation séparée de chacun de ces médicaments.

EFFETS SECONDAIRES

Au cours de cinq études cliniques comparatives avec placebo menées aux États-Unis et en Europe, on a évalué les effets secondaires survenus chez 477 patients recevant le fénofibrate et 386 patients recevant le placebo pendant une période de 2 à 6 mois.

La présence d'effets secondaires a entraîné l'arrêt du traitement chez 5,5 % des patients (26/477) traités par le fénofibrate, les symptômes les plus courants étaient une élévation anormale du taux de transaminases, des réactions cutanées et des troubles digestifs. Parmi les patients ayant reçu le placebo, 2,6 % (10/386) ont abandonné le traitement en raison des effets secondaires.

Les effets secondaires le plus souvent signalés comprenaient : appareil digestif (épigastralgie, flatulence, douleur abdominale, nausées, diarrhée, constipation), effets dermatologiques (érythème, prurit, urticaire), appareil locomoteur (faiblesse et douleurs musculaires, arthralgie), système nerveux central (céphalées, étourdissements, insomnie), divers (baisse de la libido, chute des cheveux, perte pondérale).

Les effets secondaires, indépendamment de leur cause, signalés chez plus de 1 % des patients sont énumérés au Tableau 1.

Tableau 1 : Nombre (%) de patients ayant signalé des effets secondaires

	Fénofibrate n = 477	**Placebo n 386**
Organisme entier	68 (14,3 %)	51 (13,2 %)
Douleur abdominale	12 (2,5 %)	8 (2,1 %)
Asthénie	14 (2,9 %)	7 (1,8 %)
Céphalées	15 (3,1 %)	11 (2,8 %)
Appareil cardiovasculaire	15 (3,1 %)	13 (3,4 %)
Appareil digestif	63 (13,2 %)	47 (12,2 %)
Diarrhée	10 (2,1 %)	13 (3,4 %)
Nausées	12 (2,5 %)	7 (1,8 %)
Constipation	6 (1,3 %)	3 (0,8 %)
Dyspepsie	5 (1,0 %)	6 (1,6 %)
Flatulence	10 (2,1 %)	10 (2,6 %)
Système endocrinien	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)
Systèmes hématopoïétique et lymphatique	3 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Métabolisme et nutrition	18 (3,8 %)	14 (3,6 %)
Élévation du taux d'ALT	12 (2,5 %)	4 (1,0 %)
Élévation du taux d'AST	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Élévation du ratio ALT/AST	9 (4,9 %)	0
Élévation du taux de CK	1 (0,2 %)	5 (1,3 %)
Élévation de la créatinine	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Appareil locomoteur	31 (6,5 %)	21 (5,4 %)
Arthralgie	11 (2,3 %)	11 (2,8 %)
Myalgie	3 (0,6 %)	4 (1,0 %)
Système nerveux	31 (6,5 %)	11 (2,8 %)
Étourdissements	5 (1,0 %)	4 (1,0 %)
Appareil respiratoire	34 (7,1 %)	25 (6,5 %)
Rhinite	10 (2,1 %)	4 (1,0 %)
Peau et annexes	24 (5,0 %)	12 (3,1 %)
Éruptions cutanées	11 (2,3 %)	3 (0,8 %)
Prurit	10 (2,1 %)	3 (0,8 %)
Organes sensoriels	14 (2,9 %)	10 (2,6 %)
Appareil urogénital	14 (2,9 %)	9 (2,3 %)

L'étude DAIS (voir Études cliniques) comparative avec placebo, d'une durée de 3 ans, a évalué l'innocuité du médicament à la recherche d'effets secondaires et d'anomalies de laboratoire. L'utilisation du fénofibrate s'est révélée sécuritaire chez les patients atteints de diabète de type 2, car la fréquence et la gravité des effets secondaires ont été comparables dans les groupes recevant soit le fénofibrate, soit le placebo. Le tableau 2 résume l'incidence des effets secondaires, par appareil et système organique, observés dans les deux groupes traités.

Tableau 2 : Étude DAlS – lncidence des effets secondaires (ES), par appareil ou système organique, survenus chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant soit le fénofibrate, soit le placebo (Population en ITT)

Appareil ou système	**Fénofibrate (n = 207)**		**Placebo (n = 211)**	
	ES	Patients	ES	Patients
N[bre] total de patients ayant ressenti au moins un ES	Total des ES 1 710	201 (97,1 %)	Total des ES 1 759	202 (95,7 %)
Organisme entier	371 (21,7 %)	136 (65,7 %)	362 (20,6 %)	146 (69,2 %)
Cardiovasculaire	183 (10,7 %)	84 (40,6 %)	220 (12,5 %)	96 (45,5 %)
Digestif	196 (11,5 %)	86 (41,6 %)	194 (11,0 %)	87 (41,2 %)
Endocrinien	11 (0,6 %)	10 (4,8 %)	19 (1,1 %)	11 (5,2 %)
Hématopoïétique et lymphatique	31 (1,8 %)	19 (9,2 %)	23 (1,3 %)	15 (7,1 %)
Métabolisme et nutrition	50 (2,9 %)	32 (15,5 %)	70 (4,9 %)	41 (19,4 %)
Locomoteur	155 (9,1 %)	84 (40,6 %)	180 (10,2 %)	84 (39,8 %)
SNC	103 (6,0 %)	59 (28,5 %)	98 (5,6 %)	58 (27,5 %)
Respiratoire	301 (17,6 %)	108 (52,2 %)	279 (15,9 %)	105 (49,8 %)
Peau et annexes	107 (6,3 %)	58 (28,0 %)	107 (6,1 %)	48 (22,8 %)
Organes sensoriels	73 (4,3 %)	44 (21,3 %)	90 (5,1 %)	50 (23,7 %)
Urogénital	118 (6,9 %)	55 (26,6 %)	103 (5,9 %)	46 (21,8 %)
Autres	11 (0,6 %)	9 (4,4 %)	14 (0,8 %)	11 (5,2 %)

Au cours de deux études cliniques ouvertes et non comparatives, menées au Canada et en Allemagne, on a évalué les effets secondaires survenus chez 375 patients recevant le fénofibrate, formule microenrobée. Le Tableau 3 énumère les effets secondaires peut-être ou probablement liés au fénofibrate, formule microenrobée, et signalés par plus de 0,5 % des patients.

Tableau 3 : Nombre (%) de patients ayant signalé des effets secondaires peut-être ou probablement liés au fénofibrate

Études multicentriques canadiennes et allemandes (12 semaines de traitement)	
Effets secondaires	**Fénofibrate microenrobé (n = 375)**
Appareil digestif	
Trouble gastro-intestinal	4 (1,1 %)
Nausées	3 (0,8 %)
Flatulence	2 (0,5 %)
Diarrhées	2 (0,5 %)
Résultats anormaux de l'épreuve fonctionnelle hépatique	2 (0,5 %)
Dyspepsie	2 (0,5 %)
Gastrite	2 (0,5 %)
Constipation	2 (0,5 %)
Organisme entier	
Douleur abdominale	4 (1,1 %)
Céphalées	2 (0,5 %)
Asthénie	2 (0,5 %)
Résultats anormaux des épreuves de laboratoire	2 (0,5 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Élévation du taux d'ALT (> 3 x LSN)	3 (0,8 %)
Élévation du taux d'AST (> 3 x LSN)	4 (1,1 %)
Élévation du taux de CK (> 5 x LSN)	1 (0,3 %)
Système nerveux	
Étourdissements	2 (0,5 %)
Baisse de la libido	2 (0,5 %)

Certains rapports de cas et études épidémiologiques corroborent la diminution paradoxale du taux de C-HDL observée avec le fénofibrate.

D'autres effets secondaires incluent des cas fréquents de vomissements. On a rapporté des cas peu fréquents de pancréatite et de thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). De rares cas d'alopécie, d'asthénie sexuelle, de myosite et de crampes musculaires ont également été rapportés. On a signalé, très rarement, des cas de rhabdomyolyse et de pneumopathies interstitielles. Des épisodes d'hépatite ont été signalés. Lorsque des symptômes évocateurs d'une hépatite surviennent (p. ex., ictère, prurit) et que le diagnostic est confirmé au moyen d'analyses de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être interrompu (voir **MISES EN GARDE**).

Des réactions de photosensibilité, le développement de calculs biliaires et d'une hypersensibilité cutanée accompagnée d'érythème et de vésicules ou de nodules sur des régions cutanées exposées aux rayons du soleil ou à un éclairage ultraviolet artificiel ont également été signalées dans des cas individuels (même après plusieurs mois d'utilisation sans complication).

Postcommercialisation :

En plus de ces effets signalés dans le cadre d'études cliniques, les effets secondaires suivants ont été signalés de façon spontanée après la commercialisation du médicament :

Troubles hépatobiliaires : ictère, complications de la lithiase biliaire (par exemple, cholécystite, cholangite, colique hépatique, etc.)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : réactions cutanées graves (par exemple, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)

Épreuves de laboratoire

Au cours de la plupart des études, des augmentations sporadiques et transitoires des taux d'aminotransférases ont été associées à l'utilisation du fénofibrate. La fréquence des élévations des taux d'AST et d'ALT était variable; dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, des élévations dépassant trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 2,0 % des patients (7/375) traités par le fénofibrate, formule microenrobée. Dans deux études de dosage, la fréquence d'élévation des transaminases (> 3 x LSN) attribuable au traitement par le fénofibrate semble liée à la dose; elle est de 0,6 % (1/157) avec le comprimé de 80 mg, de 1,9 % (3/158) avec le comprimé de 160 mg et de 4,0 % (6/149) avec le comprimé de 240 mg. En règle générale, ces valeurs reviennent à la normale sans interruption du traitement (voir **PRÉCAUTIONS**). On a également observé une diminution du taux de phosphatase alcaline.

De faibles diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de leucocytes ont été observées à l'occasion chez certains patients après l'instauration du traitement par le fénofibrate, mais ces observations n'étaient pas significatives sur le plan clinique. Toutefois, ces valeurs se stabilisent lorsque l'administration est de longue durée. De plus, on a observé une baisse de la concentration d'haptoglobine chez certains patients présentant une hyperlipidémie de type IV, lors de l'utilisation prolongée du fénofibrate. Cependant, cette baisse d'haptoglobine n'a été associée à aucun autre signe de dyscrasie sanguine et (ou) d'hémolyse.

Les taux plasmatiques moyens d'urée et de créatinine ont augmenté, notamment au cours des traitements de longue durée par le fénofibrate, mais ces hausses ne dépassent toutefois pas les limites supérieures normales.

Le fénofibrate peut aussi provoquer une élévation de la CK et des modifications des paramètres hématologiques; ces manifestations disparaissent généralement à l'arrêt du traitement (voir **PRÉCAUTIONS**). Dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, on a signalé des élévations du taux de CK dépassant 5 fois la limite supérieure de la normale chez environ 0,3 % (2/375) des patients traités par le fénofibrate, formule microenrobée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été rapporté, on devrait envisager des mesures de soutien et un traitement symptomatique. Le fénofibrate n'est pas dialysable, car son principal métabolite (acide fénofibrique) se lie fortement aux protéines plasmatiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant de recevoir LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate), les patients devraient suivre un régime alimentaire faible en cholestérol (équivalant au moins à celui du *Adult Treatment Panel III [ATP III] and Therapeutic Lifestyle Changes)*. Les patients doivent aussi poursuivre ce régime durant le traitement par LIPIDIL MICRO. Un programme de surveillance du poids et d'activité physique doit être mis sur pied si le médecin le juge approprié.

Avant de prescrire LIPIDIL MICRO, il faut exclure les causes secondaires pouvant expliquer une élévation des taux lipidiques. Un bilan lipidique doit aussi être réalisé.

Si, après trois mois de traitement, aucune amélioration significative du taux de lipides n'est obtenue, il faut cesser l'administration de LIPIDIL MICRO.

La dose recommandée de LIPIDIL MICRO chez les adultes est de 200 mg par jour, pris avec le repas principal. La dose maximale recommandée est de 200 mg par jour.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 85 mL/min chez les femmes et entre 20 et 95 mL/min chez les hommes), LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate) ne doit pas être utilisé pour amorcer le traitement. Le traitement chez ces patients doit plutôt être amorcé avec LIPIDIL EZ (fénofibrate) à la dose de 48 mg par jour. La posologie peut ensuite être augmentée, en fonction de la tolérance du patient et des effets sur les paramètres lipidiques. Aucune préparation de fénofibrate ne doit être administrée si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min.

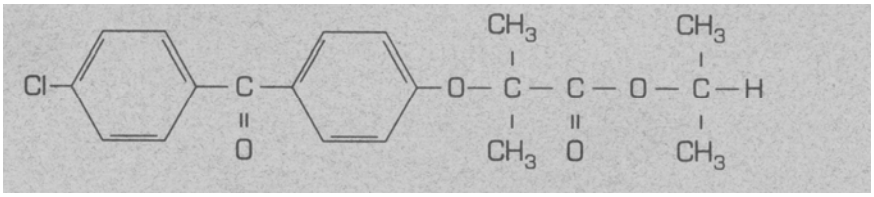
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : fénofibrate

Dénomination chimique : 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phénoxy]-2-méthyle-acide propanoïque 1-ester méthyléthylique.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{20}\ H_{21}\ O_4\ Cl$

Poids moléculaire : 360,83

Description : Le fénofibrate se présente sous forme de poudre cristalline de couleur crème, inodore et insipide.

Point de fusion : De 79 à 82 ˚C.

Solubilité : Le fénofibrate est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et très soluble dans l'acétone et le chloroforme.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate) sont conçues pour l'administration par voie orale et contiennent du fénofibrate micronisé. Elles sont offertes en concentration de 200 mg.

Les capsules LIPIDIL MICRO à 200 mg sont orange et en gélatine dure. Elles sont offertes en boîtes de 30 capsules.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque capsule LIPIDIL MICRO à 200 mg contient 200 mg de fénofibrate et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé, polyvinylpyrrolidone réticulé et laurylsulfate de sodium.

Grâce à un procédé de fabrication original, la taille des particules de fénofibrate contenues dans LIPIDIL MICRO est réduite, ce qui augmente la surface effective des particules. Ceci a pour résultat de faciliter la dissolution et l'absorption du produit.

RECOMMANDATIONS – STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 25 °C. Éviter l'humidité excessive.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Les médecins et les pharmaciens peuvent obtenir les renseignements d'ordonnance complets sur demande.

LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate) abaisse le taux de cholestérol sanguin, particulièrement celui du cholestérol lié aux lipoprotéines de faible ou de très faible densité (cholestérol des LDL et des VLDL). LIPIDIL MICRO réduit aussi les taux élevés de triglycérides associés à une hypercholestérolémie. LIPIDIL MICRO réduit aussi le taux d'acide urique. Le mécanisme d'action de LIPIDIL MICRO n'est pas complètement élucidé.

LIPIDIL MICRO ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin. Le médicament doit être utilisé uniquement comme traitement d'appoint à un régime alimentaire recommandé et surveillé par le médecin, pour le traitement de longue durée des taux élevés de lipides dans le sang. La prescription du médicament ne dispense aucunement de l'observance du régime alimentaire. De plus, selon le cas, le médecin peut recommander la pratique d'une activité physique, une réduction de poids ou d'autres mesures.

Prenez le médicament comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne changez pas la dose de médicament à moins d'un avis contraire de sa part. Consultez votre médecin avant d'interrompre le traitement, car cela peut entraîner une élévation des taux de lipides sanguins.

NE PRENEZ PAS LIPIDIL MICRO SI :

- vous êtes atteint d'un trouble du foie ou des reins;
- vous êtes atteint d'un trouble de la vésicule biliaire;
- vous souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas causant une douleur abdominale);
- vous êtes allergique au fénofibrate ou à un médicament semblable, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans une capsule de LIPIDIL MICRO (voir **QUE CONTIENT LIPIDIL MICRO?**);
- vous êtes allergique (hypersensible) aux arachides ou à l'huile d'arachide ou à la lécithine de soja ou à des produits connexes en raison du risque de réactions allergiques;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir; si vous devenez enceinte durant le traitement, informez-en votre médecin – vous devriez cesser de prendre LIPIDIL MICRO;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter votre bébé;
- vous manifestez une réaction photoallergique (sensibilité cutanée au soleil ou aux rayons ultraviolets) à un fibrate (classe de médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, à laquelle appartiennent LIPIDIL MICRO et le gemfibrozil) ou au kétoprofène, un anti-inflammatoire;
- vous prenez des statines et êtes atteint ou présentez un risque de problèmes musculaires;
- vous avez moins de 18 ans.

AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT PAR CE MÉDICAMENT

Vous devez dire à votre médecin si :

- vous avez eu une réaction allergique à LIPIDIL MICRO (ou si vous tolérez mal ce médicament), à un de ses ingrédients (voir **QUE CONTIENT LIPIDIL MICRO?**) ou à un autre traitement contre la dyslipidémie;
- vous êtes atteint d'un trouble du foie ou des reins;
- vous souffrez d'une inflammation du foie (hépatite) – les signes d'hépatite comprennent un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse) et une augmentation du taux d'enzymes hépatiques (d'après les résultats des analyses sanguines);
- vous êtes atteint de troubles du pancréas;
- vous êtes atteint d'un trouble de la vésicule biliaire ou présentez des lithiases (calculs) biliaires;
- vous présentez une activité insuffisante de la glande thyroïde (hypothyroïdie);
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou vous allaitez ou envisagez d'allaiter;
- vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre, en particulier :
    - des statines (classe de médicaments comprenant notamment l'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine, employés pour abaisser le taux de cholestérol) – prendre une statine en même temps que LIPIDIL MICRO peut augmenter le risque de problèmes musculaires;
    - de l'ézétimibe (un autre hypocholestérolémiant);
    - des anticoagulants par voie orale (médicament visant à éclaircir le sang, comme la warfarine);
    - de la cyclosporine (médicament souvent prescrit après une greffe d'organe);
    - de la cholestyramine ou un médicament du même type (un autre hypocholestérolémiant);
    - des œstrogènes (hormones susceptibles d'être présentes dans les contraceptifs oraux ou une hormonothérapie de substitution);
    - des médicaments pour traiter le diabète (comme le rosiglitazone ou le pioglitazone).

Votre médecin vous demandera de vous soumettre régulièrement à un examen médical et à des analyses de laboratoire appropriées. Nous vous recommandons fortement de respecter vos rendez-vous à ces examens. En vous y rendant au moment convenu, vous contribuerez en effet au dépistage rapide d'une éventuelle anomalie. Ces problèmes peuvent comprendre une inflammation et une dégradation musculaires, qui peuvent entraîner des lésions rénales ou même la mort. Le risque de dégradation musculaire est plus élevé chez certains patients. Informez votre médecin si :

- vous avez plus de 70 ans;
- vous êtes atteint de troubles rénaux;
- vous êtes atteint de troubles thyroïdiens;
- vous ou un membre de votre famille immédiate êtes atteint de problèmes musculaires qui sont courants dans la famille;
- vous buvez beaucoup d'alcool;
- vous prenez des médicaments appelés « statines » qui abaissent le taux de cholestérol, comme la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la fluvastatine;
- vous avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par des fibrates, comme le fénofibrate, le bézafibrate ou le gemfibrozil.

MODE D'EMPLOI APPROPRIÉ DU MÉDICAMENT :

- Prenez LIPIDIL MICRO avec les repas, tel que vous l'a prescrit votre médecin.
- Il est très important de suivre cette directive, car LIPIDIL MICRO est moins bien absorbé et donc moins efficace lorsqu'il est pris sans nourriture.
- La posologie de LIPIDIL MICRO recommandée est d'une capsule de 200 mg par jour.
- Ne changez pas la dose de votre médicament sans la recommandation de votre médecin.
- L'emploi de LIPIDIL MICRO chez les enfants n'est pas recommandé.
- L'innocuité liée à l'administration de LIPIDIL MICRO en association avec une statine n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez des patients. Par conséquent, la prise du fénofibrate en association avec une statine doit être évitée à moins d'avis contraire de la part de votre médecin.
- Informez votre médecin de tout malaise ressenti au cours du traitement par LIPIDIL MICRO. Si vous devez recevoir un autre traitement médical, informez votre médecin que vous prenez LIPIDIL MICRO.
- Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose suivant votre horaire habituel. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES

En plus de l'effet escompté, tout médicament peut produire des effets secondaires.

Informez votre médecin de tout malaise ressenti au cours du traitement par LIPIDIL MICRO.

Parmi les effets secondaires les plus fréquents figurent des douleurs abdominales, de la constipation, de la diarrhée, des flatulences, des nausées, des vomissements, des maux de tête, des étourdissements, des réactions cutanées, de la fatigue et une augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang. Veuillez noter toutefois que cette liste n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez d'autres symptômes inattendus lors de la prise de LIPIDIL MICRO, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Cessez de prendre LIPIDIL MICRO et consultez un médecin immédiatement si vous éprouvez un des effets secondaires graves suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

- Réaction allergique – les signes peuvent comprendre une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, susceptible d'entraîner une difficulté respiratoire
- Douleur à l'estomac – peut être un signe d'inflammation du pancréas (pancréatite)
- Douleur thoracique et essoufflement – peuvent être des signes d'un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire)
- Douleur, rougeur ou enflure aux jambes – peuvent être des signes d'un caillot sanguin dans la jambe (thrombose veineuse profonde)
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse) ou augmentation du taux d'enzymes hépatiques – peuvent être des signes d'inflammation du foie (hépatite)

Des douleurs, des crampes ou une faiblesse musculaires constituent des effets secondaires rares, mais plus graves. Si vous ressentez des douleurs musculaires inexpliquées, cessez de prendre votre médicament et communiquez avec votre médecin immédiatement.

QUE CONTIENT LIPIDIL MICRO?

LIPIDIL MICRO renferme, en plus du fénofibrate, les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, amidon prégélatiné, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium et polyvinylpyrrolidone réticulé.

CE MÉDICAMENT VOUS EST PRESCRIT POUR LE TRAITEMENT D'UN PROBLÈME DE SANTÉ PARTICULIER ET POUR VOTRE USAGE PERSONNEL. NE LE DONNEZ PAS À D'AUTRES PERSONNES.

GARDEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

POUR PLUS D'INFORMATION, ADRESSEZ-VOUS À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN.

® Lipidil MICRO : Marque déposée de Fournier Industrie et Santé, Suresnes, France, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Dernière révision : 9 avril 2015

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

L'activité antilipidémique du fénofibrate a été étudiée chez le rat normal et le rat hyperlipidémique. Le fénofibrate a significativement réduit les lipides totaux, le cholestérol des LDL et des VLDL et les taux de triglycérides. De plus, on a observé que le fénofibrate augmente de façon variable le taux de cholestérol des HDL. Son action est plus marquée chez le rat hyperlipidémique et chez le rat soumis à un régime riche en gras que chez le rat normal ou nourri avec un régime standard. Les études comparant le fénofibrate au clofibrate ont révélé que le fénofibrate est un hypocholestérolémiant puissant.

L'effet hypolipidémique marqué chez des animaux hyperlipidémiques laisse entendre que le fénofibrate réduit le taux de cholestérol en augmentant son élimination. Chez les rats normocholestérolémiques, le principal effet du fénofibrate est une inhibition de la biosynthèse du cholestérol.

Le fénofibrate ne possède aucune action de nature anti-inflammatoire, cardiovasculaire ou respiratoire et il n'a aucun effet sur le SNC, le système nerveux autonome ou le métabolisme basal.

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacocinétique

Le fénofibrate est imparfaitement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal chez le rat, le chien et l'humain. L'absorption augmente lorsque le composé est administré avec des aliments riches en graisses.

Chez l'humain, après 5 jours d'administration d'une dose de 300 mg par jour, les concentrations plasmatiques de fénofibrate, à l'état d'équilibre, sont de l'ordre de 10 à 15 mcg/mL.

Le fénofibrate est métabolisé par hydrolyse sous sa forme active, l'acide fénofibrique. Chez l'humain, l'acide fénofibrique est éliminé sous forme conjuguée à l'acide glucuronique. La glucuronoconjugaison est très faible chez le rat et pratiquement inexistante chez le chien. Dans ces deux espèces, la voie métabolique principale est représentée par la réduction du carbonyle. L'excrétion chez le rat est principalement biliaire. Chez l'humain, l'excrétion du fénofibrate administré au cours d'un repas est d'environ 60 % dans les urines et 25 % dans les selles au septième jour.

La demi-vie d'élimination est d'environ 7 à 8 heures chez le rat et 24 heures chez le chien. Chez l'humain, la demi-vie d'élimination de l'acide fénofibrique est d'environ 20 à 24 heures. Cette valeur n'est pas modifiée après administration répétée. Très peu de modifications des paramètres pharmacocinétiques ont été observées chez les sujets âgés. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on observe une accumulation significative de l'acide fénofibrique attribuable à une augmentation de sa demi-vie d'élimination.

Aucune différence pharmacocinétique ou métabolique n'est attribuable au sexe et ce, dans toutes les espèces observées.

L'acide fénofibrique est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques. La fixation n'est pas saturable.

Quatre études pharmacocinétiques spécifiques ont été réalisées avec LIPIDIL MICRO (formule micronisée de fénofibrate) en capsules de 200 mg et une avec LIPIDIL MICRO en capsules de 67 mg.

Dans une première étude en prise unique chez 18 volontaires sains (9 H, 9 F), on a démontré qu'une seule capsule de 200 mg de LIPIDIL MICRO était bioéquivalente à une capsule contenant 300 mg de fénofibrate non micronisé. Dans cette étude en chassé-croisé, les deux formulations ont été administrées immédiatement après un repas riche en graisses. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	SSC **($mg.l^{-1}.h$)**	**C_{max}** **($mg.l^{-1}$)**	**t_{max}** **(h)**	**t_2** **(h)**
LIPIDIL MICRO (capsule de 200 mg)	176,7	11,0	5,9	15,4
LIPANTHYL 300 mg fénofibrate non micronisé	171,3	10,7	5,6	17,9
Intervalle de confiance à 95 % (selon Westlake)	14,1 %	15 %		

Dans une seconde étude en prise unique effectuée chez 18 volontaires sains de sexe masculin, une capsule de 200 mg de LIPIDIL MICRO était bioéquivalente à trois capsules de 100 mg de LIPIDIL (fénofibrate non micronisé) prises simultanément.

Les deux formulations ont été administrées immédiatement après un repas riche en graisses dans une étude en chassé-croisé. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	SSC ($mg.l^{-1}.h$)	**C_{max} ($mg.l^{-1}$)**	**t_{max} (h)**	**t_2 (h)**
LIPIDIL MICRO (capsule de 200 mg)	178,2	8,9	6	22,9
3 x LIPIDIL (capsules de 100 mg)	180,0	10,2	6	22,0
Intervalle de confiance à 95 % (selon Westlake)	12,9 %	31,4 %	-	12,4 %

Dans une troisième étude en chassé-croisé, 18 volontaires sains (8 F, 10 H) ont reçu, pendant dix jours, une dose quotidienne constituée soit d'une capsule de LIPIDIL MICRO 200 mg, soit de trois capsules de fénofibrate non micronisé (LIPIDIL) 100 mg, et ce, au cours d'un repas à faible teneur en calories et en graisses.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (jour 10) démontre que la quantité de fénofibrate absorbée est légèrement plus élevée lors de l'administration d'une capsule de LIPIDIL MICRO 200 mg que lors de l'administration de trois capsules de LIPIDIL 100 mg. En outre, la meilleure absorption du LIPIDIL MICRO conduit à une plus grande homogénéité des concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique. Cette variabilité interindividuelle plus basse observée avec le LIPIDIL MICRO est illustrée par la baisse des coefficients de variation de la SSC_{0-24}, de la C_{max} ainsi que de la C_{min} obtenus au dixième jour. Les valeurs moyennes obtenues au dixième jour et leurs coefficients de variation (CV %) sont présentés dans le tableau suivant :

	SSC_{0-24} ($mg.l^{-1}.h$)	**C_{max} ($mg.l^{-1}$)**	**C_{min} ($mg.l^{-1}$)**	**t_{max} (h)**	**t_2 (h)**
LIPIDIL MICRO (capsule de 200 mg)	154,1 (19 %)	10,8 (23 %)	3,9 (24 %)	4,6 (20 %)	26,1 (50 %)
3 x LIPIDIL (capsules de 100 mg)	119,4 (45 %)	8,6 (46 %)	3,2 (54 %)	5,6 (34 %)	23,5 (40 %)

Dans une quatrième étude en chassé-croisé, 5 volontaires sains adultes de sexe masculin ont reçu, pendant 10 jours, soit une capsule de LIPIDIL MICRO 200 mg, soit trois capsules de LIPIDIL 100 mg au cours d'un souper standard contenant 40 % de lipides.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques obtenus avec les deux formulations à l'état d'équilibre (jour 10) montre que la quantité de fénofibrate absorbée est légèrement supérieure avec trois capsules de fénofibrate non micronisé (LIPIDIL) qu'avec une capsule de LIPIDIL MICRO 200 mg. Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques mesurés au dixième jour et leurs coefficients de variation (CV %) sont présentés dans le tableau suivant :

	SSC_{0-24} ($mg.l^{-1}.h$)	**C_{max} ($mg.l^{-1}$)**	**t_{max} (h)**	**t_2 (h)**
LIPIDIL MICRO (capsule de 200 mg)	335,5 (34 %)	20,1 (25 %)	9,2 (4 %)	15,1 (59 %)
3 x LIPIDIL (capsules de 100 mg)	409,0 (31 %)	25,5 (23 %)	7,0 (36 %)	15,3 (34 %)

La discordance apparente des résultats de ces deux études à administration répétée peut s'expliquer par la différence du contenu en graisses des repas et par la différence de taille des particules de fénofibrate entre les deux formulations.

En effet, les particules de fénofibrate de plus grande taille, contenues dans la formule non micronisée (LIPIDIL), sont assez difficilement absorbées au cours d'un repas pauvre en graisses tandis que les particules plus petites de LIPIDIL MICRO sont déjà bien absorbées.

En présence d'une quantité plus importante de graisses et d'aliments, le fénofibrate se dissout aisément ce qui semble influer davantage sur l'absorption du fénofibrate non micronisé que sur celle du fénofibrate micronisé.

Une étude pharmacocinétique spécifique a été réalisée avec LIPIDIL MICRO, en capsules de 67 mg, auprès de 24 volontaires sains de sexe masculin dans le cadre d'une étude en chassé-croisé bilatérale, ouverte et randomisée. Chaque sujet a reçu une dose unique par voie orale de chaque formule avec un déjeuner standard. Les doses étaient administrées à une semaine d'intervalle.

Les valeurs obtenues pour les deux formulations étaient comme suit :

	C_{max} ($mg.l^{-1}$)	t_{max} (h)	SSC ($mg.l^{-1}$)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
LIPIDIL MICRO (capsules de 67 mg)					
Moyenne	3,7	4,0*	62,1	19,7	25,2
É.T.	0,5	(2,0 à 7,0)	19,0	6,1	6,0
LIPIDIL (capsules de 100 mg)					
Moyenne	4,0	4,0*	59,6	19,0	26,5
É.T.	0,9	(2,0 à 6,0)	21,8	5,8	6,3

* : Médiane (écart)
É.T. = Écart type
MRT = Temps de séjour moyen

En bref, dans les conditions où se sont déroulées ces études, les données démontrent une équivalence biologique entre LIPIDIL MICRO et LIPIDIL.

Pharmacologie clinique

Action sur les paramètres lipidiques
L'administration orale de 300 mg de fénofibrate par jour pendant une semaine s'est montrée efficace pour abaisser de façon significative les niveaux de cholestérol plasmatique et de triglycérides de sujets normolipidémiques. En revanche, aucune modification du niveau du cholestérol des HDL n'a été observée.

Une étude en double insu a permis de comparer les effets sur les lipoprotéines plasmatiques d'une administration de fénofibrate (300 mg/jour), de clofibrate (1 500 mg/jour) ou de placebo chez 12 sujets normolipidémiques. Chaque traitement a duré deux semaines. Le fénofibrate a abaissé le cholestérol plasmatique de 17 %, les triglycérides de 9 % et le cholestérol des LDL de 16 %.

Le fénofibrate à la dose de 400 mg par jour a été administré pendant un mois à 18 patients hyperlipidémiques chez qui un régime alimentaire pauvre en graisses n'avait pas réussi à normaliser les taux lipidiques. Le traitement avec fénofibrate a abaissé de façon significative les concentrations plasmatiques de cholestérol total de 14 %, les triglycérides plasmatiques de 49 % ainsi que les triglycérides des VLDL de 62 %. Aucune modification significative n'a été observée pour les concentrations de cholestérol des HDL. Le cholestérol des LDL a été diminué chez les patients présentant une hyperlipoprotéinémie de type IIa et IIb, mais a augmenté chez les types IV et V. L'activité de la lipoprotéine-lipase a augmenté significativement.

Dans une étude en double insu, deux groupes parallèles de patients hyperlipidémiques ont reçu pendant un mois soit 400 mg par jour de fénofibrate (15 patients), soit du placebo (8 patients). On a observé, dans le groupe traité par le fénofibrate, des baisses significatives du cholestérol total, des triglycérides et des apolipoprotéines B, de même qu'une augmentation significative du cholestérol des HDL.

Action uricosurique
Le fénofibrate diminue la concentration plasmatique d'acide urique tant chez les sujets normaux que chez les sujets hyperuricémiques. Une étude réalisée chez 10 volontaires normaux de sexe masculin a permis de comparer des doses uniques de fénofibrate (300 mg) à la benzbromarone. Une action uricosurique a été observée avec les deux médicaments. Lors d'une étude de 14 jours chez des patients hyperlipidémiques, on a constaté une baisse de 28 % de la concentration plasmatique d'acide urique, moins de quatre jours après le début du traitement par 300 mg de fénofibrate par jour. Cet effet est demeuré constant jusqu'à la fin de l'étude. Une autre étude menée chez des sujets volontaires en bonne santé a confirmé l'apparition rapide de l'effet uricosurique induit par le fénofibrate et a mis en évidence la capacité accrue des reins dans de telles conditions d'éliminer l'acide urique sans causer de dommage aux tubes contournés proximaux.

Effet sur l'indice lithogène
Du fait de son analogie structurale avec les autres fibrates, le fénofibrate a été soupçonné d'accroître le risque de lithiases biliaires en raison de l'augmentation de l'excrétion du cholestérol par la bile.

Cinq chercheurs ont ainsi étudié l'index biliaire lithogénique chez des patients traités avec le fénofibrate. Dans la plupart des études, on a observé une augmentation de l'index lithogénique, mais l'effet du fénofibrate n'était pas marqué et le degré de signification variait d'une étude à l'autre. Les concentrations relatives des lipides biliaires ont également été affectées par le fénofibrate.

On ignore comment le traitement par le fénofibrate modifie la composition en lipides de la bile.

Biopsies du foie chez l'humain
On a mené deux études spécifiques auprès de patients hyperlipidémiques pour évaluer le potentiel de toxicité hépatocellulaire du fénofibrate. L'examen des échantillons prélevés au cours de biopsies du foie effectuées chez 38 patients, dont 28 traités par LIPIDIL pendant une période moyenne d'environ 2 ans, n'a montré aucune différence entre les patients traités et ceux qui ne l'étaient pas. Les peroxysomes étaient relativement rares et les observations aux microscopes électroniques et optiques n'ont révélé aucun signe d'anomalie cellulaire liée au traitement. Une étude similaire, qui consistait à prélever des biopsies chez 10 patients traités par LIPIDIL, pendant une période moyenne de 9 mois, et à les comparer avec des tissus prélevés auprès de 13 patients hyperlipidémiques ayant seulement suivi une diète, n'a montré aucune différence morphologique entre les deux groupes. De plus, aucune différence significative n'a été observée dans le nombre ou la taille des peroxysomes.

Expérience clinique

L'activité du fénofibrate a été évaluée au cours de plus de 150 études cliniques menées aux États-Unis, au Canada et en Europe. La majorité de ces études ont porté sur l'administration du fénofibrate non micronisé, à une dose quotidienne de 300 mg.

Études américaines
Deux études multicentriques en double insu avec groupe témoin sous placebo ont été conduites aux États-Unis : l'une chez des patients présentant une hyperlipoprotéinémie de type II, l'autre chez des patients avec une hyperlipoprotéinémie de type IV/V.

Étude « type II » :
Durant une période de 6 mois, 227 patients hypercholestérolémiques (181 de type IIa et 46 de type IIb) ont été recrutés. Au terme de la phase en double insu, l'étude a été ouverte et tous les patients ont reçu du fénofibrate durant les six mois suivants.

Cent seize (116) patients ont reçu du fénofibrate (100 mg t.i.d.) tandis que 111 ont reçu du placebo. À la fin de cette première phase, 98 des 116 patients à qui on avait administré du fénofibrate, et 94 des 111 à qui on avait administré du placebo sont entrés dans la seconde phase de 6 mois, ouverte celle-ci, de traitement avec fénofibrate.

Le fénofibrate a réduit les concentrations plasmatiques moyennes du cholestérol total et du cholestérol des VLDL chez les patients des types IIa et IIb. La concentration du cholestérol des LDL a été réduite de façon substantielle chez tous les patients de type IIa, tandis qu'on a noté peu de variation chez les patients de type IIb dont les niveaux de cholestérol des LDL étaient relativement normaux avant traitement. Les concentrations moyennes de cholestérol des HDL ont augmenté chez les deux types de patients. Les niveaux plasmatiques de triglycérides ont baissé chez les patients hypertriglycéridémiques de type IIb. Ces effets ont été observés tant lors de la phase en double insu que lors de la phase ouverte (voir tableau 4).

Tableau 4 : Effet du fénofibrate sur les changements lipidiques par rapport aux valeurs de base (en pourcentage)

Paramètres lipidiques plasmatiques	Phase à double insu n = 92	Phase ouverte n = 73	Phase à double insu n = 24	Phase ouverte n = 21
Cholestérol total	- 16 %	- 18 %	- 15 %	- 24 %
Cholestérol-LDL	- 20 %	- 22 %	- 3 %	- 20 %
Cholestérol-VLDL	- 34 %	- 38 %	- 53 %	- 64 %
Triglycérides totaux	- 34 %	- 30 %	- 41 %	- 51 %
Cholestérol-HDL	+ 12 %	+ 8 %	+ 14 %	+ 11 %
Cholestérol-LDL/HDL	- 27 %	- 25 %	- 14 %	- 26 %

N.B. : Valeur $p < 0,01$ pour les différences entre le groupe fénofibrate et le groupe placebo pour tous les paramètres sauf le cholestérol des LDL chez les types IIb. Inversement, le traitement placebo n'a pas induit de changements statistiquement significatifs des paramètres lipidiques.

Étude « type IV/V » :
Les 147 patients recrutés dans cette étude ont été stabilisés par un régime alimentaire pauvre en graisses. Après une phase de référence sous traitement placebo, les patients ont été répartis en fonction de leurs niveaux de triglycérides plasmatiques (TG) (groupe A, 350-499 mg/dL; groupe B, 500-1 500 mg/dL) puis affectés, de façon aléatoire, à un traitement à raison d'une capsule trois fois par jour prise avec les repas, soit de 100 mg de fénofibrate ou de placebo. Les deux groupes étaient comparables du point de vue démographique. Une réduction considérable des niveaux de TG totaux chez les patients traités par fénofibrate a été observée, mais pas chez ceux du groupe placebo. Cet effet, observé aussi bien dans le groupe A (46 %) que dans le groupe B (55 %), a atteint son plateau de réduction maximale après seulement 2 semaines de traitement et s'est maintenu tout au long de la période de traitement de 8 semaines. Dans ces deux groupes, le fénofibrate a entraîné également une baisse du cholestérol total, des triglycérides des VLDL, du cholestérol des VLDL, et une augmentation du cholestérol des HDL (voir tableau 5).

Le cholestérol des LDL a augmenté de 45 % par rapport aux valeurs de base dans le groupe B, ce qui n'a pas été le cas dans le groupe A. Il faut noter que les concentrations de référence du cholestérol des LDL dans le cas des patients du groupe B étaient particulièrement basses par rapport à celles des patients du groupe A.

Tableau 5 : Variation des paramètres lipidiques par rapport aux valeurs de base (en pourcentage)

	Groupe A		Groupe B	
	Fénofibrate	**Placebo**	**Fénofibrate**	**Placebo**
TG totaux	- 46 %	- 1 %	- 55 %	+ 7 %
VLDL-TG	- 44 %	+ 3 %	- 51 %	+ 19 %
Cholestérol total	- 9 %	+ 3 %	- 14 %	0 %
HDL	+ 20 %	+ 4 %	+ 23 %	+ 5 %
VLDL	- 45 %	+ 6 %	- 49 %	+ 11 %
LDL	+ 15 %*	+ 12 %	+ 45 %	- 4 %

Valeurs moyennes arrondies au nombre entier le plus proche.
* Pas de différence significative par rapport au placebo, à raison d'une valeur $p < 0,05$. Tous les autres changements attribuables au fénofibrate étaient significativement différents du placebo, à raison d'une valeur *p* entre 0,05 et < 0,001.

Étude canadienne
Dix-sept (17) patients présentant une hypercholestérolémie ont participé à une étude ouverte de six mois. La posologie du fénofibrate était de 100 mg, 3 fois par jour. Douze (12) de ces patients présentaient une hypercholestérolémie familiale (HFM) avec xanthomes tendineux. Cinq patients étaient atteints de divers types d'hyperlipidémie, incluant deux cas d'HFM, un cas d'hyperlipidémie de type IV et deux cas de dysbétalipoprotéinémie familiale (type III). Dix (10) patients présentaient des cholestérolémies supérieures à 400 mg/dL; quatre autres présentaient une athérosclérose grave.

Les concentrations plasmatiques de cholestérol et de triglycérides étaient évaluées une fois par mois tandis que les concentrations du C-VLDL, C-LDL et C-HDL étaient mesurées tous les trois mois. On a comparé ces résultats aux valeurs obtenues durant une période de contrôle du régime alimentaire. Le fénofibrate s'est montré très efficace pour abaisser, chez les 12 patients souffrant de HFM, à la fois le cholestérol (réduction moyenne de 19,8 %) et le C-LDL (réduction moyenne de 20,4 %) ($p < 0,0001$dans les deux cas). Le médicament n'a, cependant, pas eu d'effets sur le C-HDL. On a observé chez 10 des 12 patients une réponse caractérisée par une baisse importante du cholestérol sérique (15 % et plus). Un effet marqué significatif a été noté chez trois des cinq autres patients. Cet effet, perceptible pour le cholestérol (réductions s'échelonnant de 33,6 à 38,2 %) et les triglycérides (réductions s'échelonnant de 36,3 à 77,8 %), était jumelé à un effet correspondant sur le C-VLDL et s'accompagnait d'une élévation significative du C-HDL. Un cas de HFM s'est montré résistant au traitement. Le traitement chez un patient de type III a dû être interrompu après 3 mois en raison d'une détérioration du profil lipoprotéinémique et de troubles digestifs.

Le fénofibrate a abaissé les taux de cholestérol total (-16 % à -30 %), de cholestérol des LDL (-20 % à -33 %) et d'apolipoprotéine B (-14 % à -37 %) chez 971 patients présentant une hypercholestérolémie de type IIa. L'effet sur les concentrations de cholestérol des HDL variait selon les niveaux initiaux (-15 % à +28 %). Des baisses plus variables ont été observées dans les concentrations de cholestérol total (-3 % à -36 %) et de cholestérol des LDL (-11 % à -29 %) chez 854 patients présentant une hyperlipidémie mixte de type IIb. Des baisses substantielles des triglycérides (-19 % à -67 %) ont également été notées chez ces mêmes patients. Chez 507 patients hypertriglycéridémiques de type IV, des baisses importantes des triglycérides (-30 % à -70 %) et des VLDL-triglycérides (-47 % à -70 %) ont été obtenues après le traitement par le fénofibrate. Les résultats observés au cours des études à court terme se sont maintenus durant les traitements à long terme.

Études européennes
Formule non micronisée (LIPIDIL)
Trente et une (31) études à court terme (jusqu'à 12 mois) et 6 études à long terme (jusqu'à 6 ans) ont été conduites en Europe auprès de 2 449 patients au total. Dans la plupart de ces études, on a administré aux patients la dose recommandée de 300 mg par jour, en trois doses également fractionnées. Cette dose pouvait être augmentée à 400 mg ou 600 mg, ou abaissée à 200 mg par jour en fonction de la réponse du patient.

Formule micronisée (LIPIDIL MICRO)
Des études cliniques spécifiques ont été effectuées avec LIPIDIL MICRO.

La première étude clinique, une étude comparative en double insu impliquant LIPIDIL MICRO (une capsule de 200 mg par jour), LIPIDIL (une capsule de 100 mg trois fois par jour) et leurs placebos respectifs, s'est déroulée sur une période de trois mois. Les résultats montrent une réponse clinique comparable pour tous les paramètres lipidiques à la fois en analyse d'efficacité et en analyse en intention de traiter.

Les résultats de cette étude indiquent que les traitements par le fénofibrate, soit 3 x 100 mg de fénofibrate ou 1 x 200 mg de fénofibrate micronisé, agissent beaucoup plus efficacement que les placebos sur les paramètres lipidiques : le cholestérol, les triglycérides, le cholestérol des LDL et l'apolipoprotéine B. Aucun des deux traitements n'a semblé agir de façon notable sur les concentrations de cholestérol des HDL ou sur les apolipoprotéines A1 lorsque ces concentrations étaient inférieures à la normale à T0.

L'analyse en intention de traiter révèle que les résultats des deux traitements sont sensiblement équivalents, soit un taux de succès du traitement de 73,4 % pour une posologie de 3 x 100 mg de fénofibrate et 71,9 % pour une posologie de 1 x 200 mg de fénofibrate micronisé, ce qui diffère considérablement des résultats obtenus dans le groupe placebo (14,8 %).

L'analyse d'efficacité révèle que les deux traitements sont à l'origine d'une diminution des concentrations moyennes de cholestérol supérieure de plus de 15 % à celle observée dans le groupe placebo. Cette différence s'est avérée significative ($p < 0,0001$.

Dans le cas des triglycérides, la diminution obtenue dans chacun des groupes traités avec le fénofibrate était au moins 30 % supérieure à celle obtenue avec le placebo.

La seconde étude clinique, conduite en Allemagne, avait pour objet d'évaluer la tolérance générale et l'efficacité de LIPIDIL MICRO sur les paramètres lipidiques. Parmi les patients évalués pour l'efficacité, 45,1 % de ceux qui étaient de type IIa et 69,6 % de ceux qui étaient de type IIb ont été classés comme répondant bien au traitement sur la mesure de la concentration totale de cholestérol à T_3. Le nombre total de bons répondeurs pour les triglycérides (patients de types IIb et IV) a été de 71,4 % à T_3 et de 77,7 % à T_{12}. Les effets du traitement se sont maintenus tout au long de l'étude qui a duré douze mois.

Après 3 mois de traitement, la valeur moyenne de cholestérol total est passée de 311,4 mg/dL à 258,3 mg/dL, soit une baisse moyenne de 17 % chez les patients présentant une hyperlipidémie de type IIa. Chez les patients présentant le type IIb, la valeur moyenne de cholestérol total est passée de 328,0 mg/dL à 266,5 mg/dL, soit une diminution moyenne de 18,6 %.

Après 3 mois de traitement, la valeur moyenne de cholestérol total est passée de 254,8 mg/dL à 165,7 mg/dL, soit une baisse moyenne de 34,4 % chez les patients présentant une hyperlipidémie de type IIb. Chez les patients présentant le type IV, la valeur moyenne des triglycérides est passée de 383,8 mg/dL à 231,1 mg/dL, soit une diminution moyenne de 37,9 % après trois mois de traitement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats obtenus chez les souris, les rats, les hamsters et les chiens indiquent une faible toxicité par le fénofibrate aux plus fortes doses administrées (3 200 à 24 000 mg/kg), n'entraînant aucun décès au cours de la période d'observation de 7 jours. Les résultats d'autopsie se sont révélés négatifs.

Études de toxicité chronique

Des rats, astreints à un régime normal ou un régime riche en cholestérol, ont reçu, pendant 7 jours, par gavage soit 0, 3, 10, 30, 100 ou 300 mg/kg/jour de fénofibrate, soit 20, 60, 200 ou 600 mg/kg/jour de clofibrate. Chez les rats traités, on a observé une élévation des taux d'AST, mais les taux d'ALT sont demeurés dans les limites normales chez les rats nourris avec le régime habituel tandis que les taux étaient légèrement élevés chez les rats soumis au régime riche en cholestérol. Une hépatomégalie et une prolifération de peroxysomes liées à la dose sont survenues à des doses supérieures à 30 mg/kg/jour. Au cours d'une seconde étude similaire à la première portant sur les enzymes responsables du métabolisme des médicaments, des rats ont été traités quotidiennement par gavage, pendant 7 jours, avec 0 ou 100 mg/kg de fénofibrate ou 200 mg/kg de clofibrate. L'absence de changements significatifs dans les paramètres mesurés laisse croire que les mécanismes responsables de l'hépatomégalie causée par les deux fibrates avaient peu d'effet sur les organites cellulaires liés au métabolisme des médicaments et à la synthèse des protéines. Au cours d'une troisième étude réalisée chez des rats, on a administré des doses de fénofibrate (de 0 à 1 000 mg/kg) par voie orale pendant 3 mois. Une diminution des taux de lipides sanguins a été observée à toutes les doses administrées. Les taux d'AST et d'ALT ont augmenté aux doses de 500 et de 1 000 mg/kg. L'hépatomégalie a été observée à chaque dose administrée atteignant une augmentation maximale de 78 % du poids comparativement aux témoins. Mais cette situation a régressé rapidement après le traitement. L'examen histologique n'a permis d'obtenir aucun autre résultat significatif.

On a mené chez des chiens une étude au cours de laquelle on a administré des doses de 50 et de 100 mg/kg/jour pendant 7 mois, et une étude de 24 mois où des doses de 25 mg/kg/jour ont été administrées. Aucun des chiens n'est mort, mais on a noté une perte de poids importante associée à une cholélithiase et, dans quelques cas, à une néphrite interstitielle. Aucun changement important n'a été observé sur le plan des paramètres biologiques. Les foies semblaient normaux.

On a administré à des singes Rhésus, soit du fénofibrate (0, 12, 50 ou 500 mg/kg/jour), soit du clofibrate (200 mg/kg/jour), sous forme de préparation à la banane, pendant 12 mois. En ce qui concerne la toxicité du fénofibrate, aucun effet n'a été noté chez les bêtes des groupes traités. Aucune modification histomorphologique liée au traitement n'a été observée chez les animaux sacrifiés. Les résultats de l'examen des biopsies chez le singe rhésus ressemblent à ceux obtenus chez l'humain et ne révèlent aucun signe de prolifération de peroxysomes pendant un traitement d'une durée allant jusqu'à 2 ans par le fénofibrate.

Études de carcinogénicité

Cinq études chez des rongeurs, où le fénofibrate était administré dans la nourriture, ont montré que les organes exposés à un effet oncogène sont le foie, le pancréas et les testicules.

Chez les souris, l'administration d'une dose de 50 mg/kg/jour pendant 22 mois a entraîné une augmentation du poids du foie avec une cholestase intrahépatique et certains changements dégénératifs, mais aucune tumeur hépatique.

Une augmentation du poids du foie et des reins liée à la dose administrée a été observée chez des souris traitées par le fénofibrate à raison de 10 à 200 mg/kg/jour pendant 80 semaines.

Chez la souris, on observe, avec la dose la plus élevée de fénofibrate et avec le clofibrate (200 mg/kg/jour), une hépatomégalie prononcée associée à une cholestase et parfois à une cholangite ou à une fibrose périportale. Les lésions néoplasiques étaient limitées au foie et une augmentation significative du nombre de carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les deux sexes aux doses élevées de fénofibrate. La fréquence des adénomes hépatocellulaires a aussi augmenté chez les mâles. Chez les souris traitées par le clofibrate, une augmentation de l'incidence des adénomes hépatiques a été observée non pas chez les mâles, mais chez les femelles.

Le fénofibrate et le clofibrate ont été associés à une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des cellules hépatiques, de dysplasie lobulaire et de pigmentation des cellules de Kupffer au cours d'une autre étude évaluant la toxicité à long terme (93 semaines) chez des souris. Chez les deux sexes, la fréquence des néoplasmes et des carcinomes hépatiques était significativement plus grande chez les animaux recevant des doses élevées de fénofibrate (200 mg/kg). À la dose intermédiaire (60 mg/kg), l'incidence combinée des tumeurs était presque significative chez les souris mâles, mais pas chez les femelles, tandis que l'incidence des carcinomes n'avait pas significativement augmenté chez les mâles et était absente chez les femelles. De plus, le clofibrate (400 mg/kg) a accru de façon significative l'incidence totale de tumeurs chez les mâles, mais non dans le cas des carcinomes; les femelles n'ont pas été touchées.

Des rats recevant pendant 2 ans du fénofibrate (à raison de 0, de 10, de 45 ou de 200 mg/kg/jour) ou du clofibrate (200 mg/kg/jour) dans leur ration quotidienne n'ont montré aucune différence significative sur le plan de la mortalité pendant la période à l'étude. Une augmentation significative de la fréquence des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les deux sexes dans le groupe d'animaux recevant la dose élevée de fénofibrate, chez les mâles recevant la dose intermédiaire de fénofibrate et chez les mâles recevant le clofibrate. Les mâles recevant la dose intermédiaire de fénofibrate et les mâles et les femelles traités par le clofibrate ont aussi présenté une augmentation significative de la fréquence des adénomes hépatocellulaires. La fréquence des carcinomes et des adénomes bien différenciés des cellules acineuses du pancréas a augmenté en fonction de la dose chez les mâles traités par le fénofibrate et une incidence plus grande de ces tumeurs a également été constatée chez les mâles traités par le clofibrate.

La carcinogénicité et la toxicité chronique du fénofibrate ont été plus amplement étudiées chez les rats (0, 10 et 60 mg/kg/jour). On a comparé les réponses associées au traitement par le fénofibrate à celles obtenues par le clofibrate (400 mg/kg/jour) et le gemfibrozil (250 mg/kg/jour) pendant 117 semaines de traitement. Les poids relatifs et absolus du foie ont augmenté dans tous les groupes traités, à l'exception de celui traité par 10 mg/kg de fénofibrate. Bien qu'ils soient par comparaison plus rares, des cas de carcinomes hépatocellulaires ont été constatés chez les rats recevant le gemfibrozil. De plus, des nodules néoplasiques ont été trouvés dans le foie de 50 % des mâles qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a observé moins de nodules néoplasiques chez les rats recevant le clofibrate, mais ces animaux présentaient une incidence élevée de carcinomes hépatocellulaires à la fin de l'étude. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence des adénomes des cellules acineuses du pancréas a été constatée chez les rats mâles recevant 60 mg/kg de fénofibrate, mais cette augmentation n'était pas significative chez les femelles. Une augmentation significative des adénomes acineux et une légère augmentation des carcinomes acineux sont survenues avec le clofibrate (400 mg/kg) et certains adénomes ont été observés chez les rats traités par le gemfibrozil. On a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs à cellules de Leydig des testicules chez tous les groupes traités à l'exclusion du groupe recevant 10 mg/kg de fénofibrate.

Études sur la reproduction et tératologie
Après l'administration du fénofibrate chez la souris, le lapin et le rat, on n'a noté aucune augmentation de la fréquence des malformations, comparativement à celle chez les témoins. L'examen des petits provenant des mères traitées par le fénofibrate et des mères ayant reçu le clofibrate n'a montré aucune anomalie significative après comparaison avec les petits des groupes témoins.

Aux doses les plus élevées entraînant des troubles chez les mères, on a observé une embryotoxicité chez le rat et le lapin.

Études de toxicité génétique
Mutations géniques : Des tests in vitro réalisés pour évaluer les propriétés mutagènes du fénofibrate ou de l'acide fénofibrique, avec ou sans préparations de microsomes humains ou de rats, ont tous donné des résultats négatifs. Ainsi, l'acide fénofibrique n'a pas d'effet sur la fréquence des mutations géniques chez les bactéries (test de Ames), les levures et les cultures de cellules de lymphome murin.

Au cours d'une deuxième étude comparative réalisée sur des cultures de cellules de lymphome murin, on n'a observé aucune réponse à l'acide clofibrique, tandis qu'une réponse accrue à l'acide fénofibrique a été notée à la concentration la plus élevée, mais le résultat n'a pas été retenu en raison d'une croissance relative faible. Une réponse similaire a été constatée avec le gemfibrozil utilisé à des concentrations toxiques sans activation métabolique. En conclusion, les épreuves avec et sans activation métabolique ont montré que les trois fibrates sont non mutagènes selon les critères du protocole.

Aberrations chromosomiques : Une très légère augmentation, non significative, du nombre d'aberrations chromosomiques a été notée au cours d'un test in vitro à critères d'efficacité multiples réalisé sur des cellules de lymphome murin.

Au cours d'une plus récente étude in vitro visant à comparer les effets de l'acide clofibrique, du gemfibrozil et de l'acide fénofibrique sur des cellules CHO, aucune aberration chromosomique comme telle n'a été observée. Toutefois, l'acide clofibrique a présenté un effet marginal, soit une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs.

L'absence de réparation de l'ADN par excision dans des cultures de cellules HeLa humaines exposées à diverses concentrations d'acide fénofibrique, avec ou sans S9, réaffirme la nature non génotoxique du produit.

Effets directs sur l'ADN : La capacité de former des liens covalents avec l'ADN de l'organe cible est une propriété courante des substances chimiques qui amorcent directement le processus carcinogène au niveau du noyau. Ce type d'activité génotoxique peut être étudié in vivo par des déterminations d'ADN chez des rongeurs recevant le médicament radiomarqué.

Bien que la formation de liens entre l'acide fénofibrique, l'acide clofibrique et des protéines ait été facilement observée, l'administration par voie orale d'acide clofibrique et d'acide fénofibrique marqués au ^{14}C n'a pas montré la présence de fixation à l'ADN. Ces données excluent donc la possibilité d'attribuer l'action cancérigène hépatique des fibrates chez les rongeurs aux mutations somatiques.

Une seconde étude in vivo mesurant l'incorporation de la thymidine tritiée (^{3}H) a permis de comparer les effets de l'acide fénofibrique à ceux de l'acide clofibrique et du gemfibrozil sur la synthèse de l'ADN dans le tissu testiculaire de la souris. Toute réponse représente une modification de la synthèse de l'ADN dans les cellules testiculaires telles les cellules germinales, les cellules de Sertoli, les cellules de Leydig ou les cellules interstitielles en cours de synthèse programmée ou non.

L'acide fénofibrique et le gemfibrozil ont donné lieu à de légères augmentations au-delà des valeurs témoins de l'incorporation de la thymidine. Le clofibrate a entraîné une certaine inhibition de l'incorporation de la thymidine à l'ADN aux deux doses les plus faibles et une légère augmentation à la dose la plus forte. Aucun témoin positif n'a été utilisé, mais il est probable que des agents alkylants génotoxiques, par exemple, pourraient causer une diminution de l'incorporation en raison d'une inhibition de la synthèse de l'ADN. Une telle inhibition (ou ralentissement) du cycle cellulaire est bien connue avec ces agents.

L’augmentation de la synthèse de l’ADN observée dans les cellules de testicules de souris traitées par l’acide fénofibrique et le gemfibrozil est difficile à évaluer sans témoin positif ou données comparatives pour ce test récemment mis au point. Néanmoins, un tel effet peut être prévisible de la part de substances connues pour favoriser la prolifération de peroxysomes et l’augmentation du renouvellement cellulaire. La survenue d’une augmentation du renouvellement cellulaire serait conforme à un mode non génotoxique mais promoteur de telles substances chez la souris.

Lors d’une épreuve in vitro sur la synthèse non programmée d’ADN (UDS) dans des hépatocytes de rat en culture primaire, le gemfibrozil, l’acide clofibrique et l’acide fénofibrique ont tous trois démontré une réponse négative. L’incorporation nucléaire de la radioactivité n’était pas différente avec ces produits par rapport au témoin et il n’y avait pas non plus de différences reliées à la dose.

Croissance cellulaire et transformation maligne in vitro : L’acide fénofibrique était sans effet sur la croissance ou la transformation maligne de lignées de cellules de mammifères en culture.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Avogaro P, Bittolo Bon G, Belussi F, Pontoglio E, Cassolato G. Variations in Lipids and Proteins of lipoproteins by Fenofibrate in some hyperlipoproteinaemic states. *Atherosclerosis* 1983; 47: 95-100.

2. Bergman von K, Leiss O. Effect of short-term treatment with bezafibrate and fenofibrate on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 150-154.

3. Blane GF, Bogaievsky Y, Bonnefous F. Fenofibrate: influence on circulating lipids and side-effects in medium and long-term clinical use. *Pharmacological control of hyperlipidaemia*, ed. JR. Prous Science Publishers 1986; 187-216.

4. Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 5B.): 26- 36.

5. Blane GF. Reviews of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1): 1-13.

6. Blumke S, Schwartzkopff W, Lobeck H, Edmonson NA, Prentice DE, Blane GF. Influence of Fenofibrate on Cellular and Subcellular Liver Structure in Hyperlipidemic Patients. *Atherosclerosis* 1983; 46: 105-116.

7. Boissonnat P *et al.* The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58(2): 245 – 247.

8. Bosello O, Cigolini M, Battaggia A, Olivetti R, Zancanaro C, Ferrari F, Micciolo R, Mantoan D. Influence of procetofen on serum lipids and on adipose tissue lipoprotein lipase activity in hyperlipidemic patients. *Curr Ther Res* 1983; 33 (2): 317-321.

9. Bridgman JF, Rosen SM, Thorp JM. Complications during clofibrate treatment of nephrotic-syndrome hyperlipoproteinaemia. *The Lancet* Septembre 1972: 506 – 509.

10. Brodie RR, Chasseaud LF, Elsom FF, Franklin ER, Taylor T. The Metabolic Fate of the Hypolipidemic Agent Isopropyl-[4'-(p-chlorobenzoyl)-2-phenoxy-2-methyl] -propionate (LF 178) in Rats, Dogs and Man. *Arzneimittelforschung* 1979; 26: 896-901.

11. Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Grundy SM, Knopp RH, Lasser NL, Mellies MJ, Palmer RH, Samuel P, Schonfeld G, Superko HR. Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1986; 6 (6): 670-678.

12. Brunova E, Valek J, Vondra K, Slabochova Z, Grafnetter D, Bruna J. Treatment of Hyperlipoproteinemia with Procetofen. *Curr Ther Res* 1982; 31 (1): 37-44.

13. Chicaud P., Demange J., Debry G. Long-term (18 months) effects of fenofibrate in young hypercholesterolemic subjects. *Presse Med.*, 1984,13: 417-419.

14. Daniken VA, Lutz WK, Schlatter C. Lack of covalent binding to rat liver DNA of the hypolipidemic drugs clofibrate and fenofibrate. Toxicol Lett 1981; 7: 311-319. *JAMA* 1984; 251: 351-374.

15. Daubresse JC. A Comparison of Fenofibrate and Clofibrate Hypolipidemic Effects. *Acta Clin Belg* 1980; 35 (4): 227-232.

16. Desager JP, Harvengt C. Clinical pharmacokinetic study of procetofen, a new hypolipidemic drug, in volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1978; 16: 570-574.

17. Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980; 20 (10): 560-564.

18. Drouin P, Mejean L, Lambert D, Wulfert E, Debry G. One-year Treatment with Fenofibrate (Procetofen) of Patients Affected by Primary Type II Hyperlipoproteinemia. Effects on Lipoprotein Lipids and Biochemical Tolerance. *Curr Ther Res* 1980; 28 (5): 728-733.

19. Drouin P, Mejean L, Sauvanet JP, Pointel JP, Gay G, Debry G. Etude de l'action hypolipidémiante du procétofène chez des malades porteurs d'une HLP du type IIa ou IIb. *Gaz Méd France* 1976; 83: 3848-3860.

20. Drouin P. Two-year Treatment with Procetofen (Fenofibrate) in Patients with Primary Type II Hyperlipoproteinemia. Effect on Lipoprotein Lipids and Biochemical Tolerance. *Clin Ter Cardiovasc* 1982; 2: 165-170.

21. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative Efficacy and Safety of Micronized Fenofibrate and Simvastatin in Patients With Primary Type IIa or IIb Hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 441-449.

22. Fromantin M, Gautier D, Bon R. Étude comparée du clofibrate et d'un nouvel hypolipidémiant : le procétofène (à propos du traitement de 38 malades). *Gaz Méd France* 1976; 83: 1437-1466.

23. Fromantin M, Gautier D, Quatre JM, Bon R. Efficacité et tolérance du fénofibrate au cours de traitements à long terme. *Thérapie* 1981; 36: 473-476.

24. Gariot P, Barrat TE, Mejean L, Pointel JP, Drouin P, Debry G. Fenofibrate and human liver. Lack of proliferation of peroxisomes. *Arch Toxicol* 1983; 53 (2): 151-163.

25. Gurrieri J, Le Lous M, Renson FJ, Tourne C, Voegelin H, Majoie B, Wulfert E. Experimental study of a new potent hypolipidemic drug, is opropyl-[4'-) p-chlorobenzoyl-2-phenoxy-2-methyl]-propionate (LF178) *Arzneimmittelforschung* 1976; 26 (5): 889-894.

26. Harvengt C, Heller F, Desager JP. Hypolipidemic and Hypouricemic Action of Fenofibrate in Various Types of Hyperlipoproteinemias. *Artery* 1980; 7 (1): 73-82.

27. Hunninghake DB. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate. *Practical Cardiology* 1989; 15 (2): 38-39.

28. Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *The Journal of Clinical Hypertension.* Janvier 2006;8(1): 35 – 41.

29. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Goldberg AC, Grundy SM, Lasser NL, Mellies MJ, Palmer RH, Samuel P, Schonfeld G, Superko HR. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med* 1987; 83 (suppl. 5B): 50-59.

30. Knopp RH. Review of the effects of fenofibrate on lipoproteins, apoproteins and bile saturation : US studies. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1): 14-22 et 29-32.

31. Langer T, Levy R. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *NEJM* Octobre 1968; 279(16): 856-858.

32. Lauwers PL. Effect of Procetofene on Blood Lipids of Subjects with Essential Hyperlipidemia. *Curr Ther Res* 1979; 26: 30-38.

33. Lehtonen A, Viikari J. Effect of Procetofen on Serum Total Cholesterol, Triglycerides and High Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations in Hyperlipoproteinemia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981; 19 (12): 534-540.

34. Lethonen A and Viikari J. Fenofibrate and Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1982; 10 (5): 353-367.

35. Palmer RH. Effects of fenofibrate on bile lipids composition. Arteriosclerosis 1985; 5 (6): 631-638.

36. Podda M, Zuin M. Effects of fenofibrate on biliary lipids and bile acid pool size in patients type IV hyperlipoprotenemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 135-142.

37. Rossner S, Öro L. Fenofibrate Therapy of Hyperlipoproteinaemia. A dose-response. Study and a Comparison with Clofibrate. *Atherosclerosis* 1981; 38: 273-282.

38. Rouffy J, Sauvanet JP, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Saya C, Pinaroli F. Évaluation à long terme de l'activité hypolipidémiante et de la tolérance du fénofibrate. Effet à court terme du médicament sur les taux de lipides des lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) et apoprotéines B. *Nouv Presse Méd* 1980; 9 (49): 3747-3751.

39. Rubba P, Falanga A, Postiglione A, Patti L, Mancini M. Increase in lipoprotein lipase activity after procetofen (fenofibrate) treatment in primary hyperlipoproteinemia. *Clin Ter Cardiovasc* 1982; 2: 177-179.

40. Saba P, Pagliai E, Scalabrino A, Galeone F, Giuntoli F, Guidi G, Morini S, Lavoratti G. The lipid-lowering effects of Procetofene (Lipanthyl) in hyperlipidaemic patients. A clinical investigation. *Clin Trials J* 1981; 18 (4): 262-271.

41. Schneider AG, Ditschuneit HH, Stange EF, Ditschuneit H. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in freshly isolated human mononuclear cells by fenofibrate. 41^{e} réunion du *European Atherosclerosis Group*, Stockholm, 2-3 juin 1984, publié par : L.A. CARLSON, A.G. OLSSON *in* : *Treatment of hyperlipoproteinemia*, Raven Press, New-York 1984: 181-184.

42. Viikari J, Solakivi-Jaakkola T, Lehtonen A. Effect of procetofen on apolipoprotein AI and B concentrations in hyperlipoproteinemia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20 (8): 362-385.